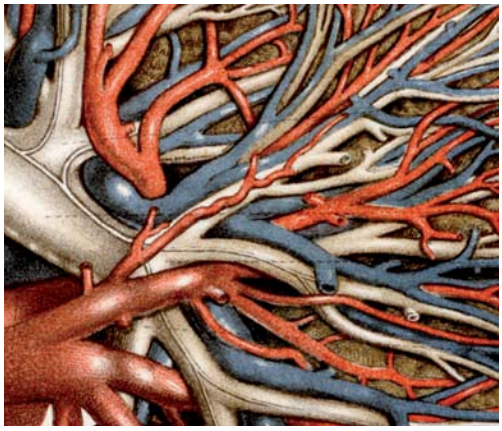
Hypertension artérielle pulmonaire

Des progrès thérapeutiques majeurs

Gérald Simonneau*

L'hypertension artérielle pulmonaire est une maladie rare, sévère, caractérisée par une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires liée à la prolifération cellulaire de la paroi des petites artérioles pulmonaires de moins de 500 microns. Cette maladie, en l'absence de traitement, évoluait inexorablement vers la défaillance du ventricule droit et le décès, en moyenne, 2 ans et demi après le diagnostic.



Lorsque aucune cause n'est retrouvée, on parle d'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique. Dans d'autres cas, l'hypertension artérielle pulmonaire est liée à une prédisposition génétique (forme familiale), à la prise de certains médicaments (anorexigènes) ou à certaines affections associées telles que l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), l'hypertension portale, les connectivites, et en particulier la sclérodermie, ainsi que le syndrome d'Eisenmenger.

À côté des hypertensions artérielles pulmonaires, il existe des hypertensions pulmonaires associées avec des maladies fréquentes telles que les cardiopathies gauches, les insuffisances respiratoires chroniques ou les embolies pulmonaires chroniques.[1] L'efficacité des traitements spécifiques de l'hypertension artérielle pulmonaire n'a pas été évaluée dans ces différentes formes.

À l'opposé, le domaine de l'hypertension artérielle pulmonaire a connu ces dernières années des progrès majeurs dans la compréhension des mécanismes de la maladie ainsi que dans le domaine thérapeutique, avec la mise au point de nouveaux médicaments ciblant certains dysfonctionnements endothéliaux (diminution de la production de prostacycline, diminution de la production de monoxyde d'azote, augmentation de la production d'endothéline).

Au plan thérapeutique, on est passé, au cours des 20 dernières années, d'une période où il n'existait pas de traitement spécifique, les seuls traitements à proposer étant les diurétiques, les anticoagulants, l'oxygène et la digitaline, à une période où sont disponibles des traitements agissant sur la prolifération vasculaire pulmonaire (dérivés de la prostacycline, inhibiteurs des récepteurs de l'endothéline, inhibiteurs de la phosphodiestérase 5).

Actuellement, plusieurs traitements ont reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France. En premier lieu, l'époprosténol (Flolan) [prostacycline adminis-

* Hôpital Antoine-Béclère, université Paris-Sud, centre de référence de l'HTAP, département de pneumologie, 92141 Clamart Cedex, France.
Courriel : gerald.simonneau@abc.aphp.fr

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

trée par voie intraveineuse continue]; à côté de cette forme très efficace, mais aussi très exigeante en termes de contraintes pour le patient du fait du mode d'administration, sont maintenant disponibles d'autres analogues de la prostacycline administrés par voie sous-cutanée (tréprostinil) ou par inhalation (iloprost), ces formes restant très contraignantes, avec des effets secondaires non négligeables. Une autre classe thérapeutique, les inhibiteurs des récepteurs de l'endothéline, a donné lieu à de nombreux essais cliniques montrant l'efficacité de ces médicaments administrés par voie orale. Parmi les inhibiteurs des récepteurs de l'endothéline, le bosentan (Tracleer) a une AMM depuis 2002 ; ce traitement a été le premier traitement oral de la maladie. Deux autres inhibiteurs des récepteurs de l'endothéline ont été récemment mis sur le marché, le sitaxentan (Thelin) et l'ambrisentan (Volibris). Enfin, une autre classe thérapeutique, celle des inhibiteurs de la phosphodiestérase-5, a également montré son efficacité dans l'hypertension artérielle pulmonaire, conduisant à la mise sur le marché du Revatio (sildénafil).

Malgré ces traitements innovants et efficaces, il n'existe actuellement pas de traitement curatif de la maladie, les traitements disponibles permettant seulement d'améliorer le confort des patients, la tolérance à l'exercice, l'hémodynamique et la survie.[2]

Concernant la survie, il est maintenant bien établi que dans les formes graves de stades III-IV de la classification de la *New York Heart Association* (NYHA), l'époprosténol a permis de faire passer la survie à 5 ans, de 35 à 65 %. En ce qui concerne le bosentan, pour les patients initialement en stade III NYHA, la survie à 3 ans est de 85 % alors que la survie attendue est de 55 %.

Malgré ces progrès considérables, il faut envisager de nouvelles voies d'amélioration, afin d'améliorer encore la survie à long terme. Un premier élément important serait d'effectuer une détection précoce de la maladie et d'envisager un traitement précoce en stade I-II NYHA. En ce qui concerne cette détection précoce, les résultats du registre français, publiés en 2004, montrent qu'actuellement 75 % des patients sont encore diagnostiqués à un stade NYHA III ou IV. Cependant, des études de dépistage ont montré qu'il était possible de détecter l'hypertension artérielle pulmonaire à un stade beaucoup plus précoce en faisant appel à l'échographie cardiaque dans les populations à risque telles que l'infection par le VIH, la sclérodermie ou les formes familiales. En ce qui concerne l'efficacité des traitements à une phase plus précoce de la maladie, une seule étude récente effectuée dans les stades NYHA II a montré que le bosentan diminue de façon très significative, comparé au placebo, le nombre de patients s'aggravant et passant en stade III au cours d'un suivi de 6 mois.[3]

L'autre voie d'amélioration consisterait en l'utilisation de traitements combinés. Il est en effet logique de concevoir que la combinaison de traitements spécifiques agissant sur des mécanismes d'action différents puisse avoir un effet synergique bénéfique. Les études de combinaison sont actuellement rares, la plupart des résultats encourageants proviennent d'études non contrôlées.

À ce jour, 3 études de combinaison ont été effectuées : l'une, évaluant la combinaison d'époprosténol avec du bosentan, montre, malgré le petit nombre de patients, une tendance à une amélioration hémodynamique supplémentaire ;[4] une deuxième, effectuée chez des patients traités depuis plusieurs mois par du bosentan et chez lesquels on rajoute de l'iloprost inhalé, montre une amélioration du test de marche ainsi qu'une prévention de la détérioration clinique ;[5] la troisième, qui a étudié l'effet de l'addition de sildénafil chez des patients recevant de l'époprosténol depuis plusieurs années, montre, par rapport au placebo, un effet supplémentaire du sildénafil permettant d'améliorer le test de marche, l'hémodynamique et la détérioration clinique.[6]

Ces études de combinaison devront se multiplier dans les prochaines années, et il n'est pas exclu d'envisager des combinaisons triples, association inhibitrice des récepteurs de l'endothéline, dérivés de la prostacycline et inhibiteurs de phosphodiestérase 5.

La dernière voie d'amélioration consisterait en de nouvelles thérapeutiques agissant sur de nouvelles cibles, en particulier sur la voie du TGF β (*transforming growth factor* bêta) puisque les formes génétiques et idiopathiques de la maladie ont un déficit du récepteur BMPR2 (*bone morphogenetic protein receptor type 2)* de ce TGF β. Des inhibiteurs de la tyrosine-kinase sont également en cours d'évaluation.

En résumé, malgré les projets importants effectués ces dernières années dans la compréhension des mécanismes de cette maladie et dans la prise en charge thérapeutique, l'hypertension artérielle pulmonaire reste une maladie sévère, nécessitant une prise en charge spécialisée. Cette dernière s'est bien structurée en France avec le plan national Maladies rares ; il existe un Centre national de référence et une vingtaine de centres de compétences couvrant l'ensemble du territoire. Ces centres travaillent en commun, ont un registre informatisé commun et permettent une prise en charge plus rigoureuse de cette maladie rare sévère et nécessitant un suivi particulièrement régulier et adapté. ■

RÉFÉRENCES

1. **Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al.** Clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2004;43:5S-12S.
2. **Humbert M, Sitbon O, Simonneau G.** Treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2004;351:1425-36.
3. **Galie N, Rubin L, Hoeper M, et al.** Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2008;371:2093-100.
4. **Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al.** Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. Eur Respir J 2004;24:353-9.
5. **McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, et al.** Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:1257-63.
6. **Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, et al.** Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. Ann Intern Med 2008;149:521-30.

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN